

<https://helda.helsinki.fi>

Neutropenian selvittely

Kontro, Mika

2018

Kontro , M & Lehto , M 2018 , ' Neutropenian selvittely ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 11 , Sivut 1149-1155 . < <https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14351> >

<http://hdl.handle.net/10138/304115>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Mika Kontro ja Minna Lehto

Neutropenian selvittely

Verenkuvan määrittäminen on yksi yleisimmistä laboratoriotutkimuksista. Veren valkosoluista suurin osa on neutrofileja, ja niiden lukumäärälliset muutokset ovat tavallisia löydöksiä. Yleisimmät akuutin neutropenian syyt ovat infektiot ja lääkkeet. Kroonisen neutropenian taustalla saattaa olla autoimmuunitauti, synnynnäinen syy, veritauti tai immuunipuutostauti. Yleistilaltaan hyväkuntoisen potilaan lievän neutropenian selvittelyt tehdään poliklinisesti, mutta kuumeisen tai yleistilaltaan heikentyneen potilaan sekä äkillisen agranulosytoosin tutkimukset vaativat aina välitöntä arviota ja sairaalahoitoa.

Veren valkosoluista suurin osa (35–70 %) on neutrofileja, joihin kuuluvat sekä sauvatumaiset että liuskatumaiset neutrofiilit. Neutrofilien kypsyminen kestää 10–14 vuorokautta, minkä jälkeen valtaosa niistä varastoituu luuytimeen. Vain noin 5 % on verenkierrossa, jossa jopa puolet niistä on löyhästi kiinnittyneenä verisuonten seinämiin. Tarvittaessa neutrofiilit mobilisoituvat nopeasti verenkiertoon. Veren neutrofilimäärä edustaa siten vain pientä osaa koko elimistön solumäärästä. Neutrofiilit viipyvät verenkierrossa joitakin tunteja ennen siirtymistä kudoksiin, kuten keuhkoihin, pernaan ja maksaan. Neutrofilien tehtävä on mikrobien fagosytointi ja tuhoaminen (1).

Valkosolumäärän poikkeaman tarkempaa arviota varten tutkitaan leukosyyttien eritelylaskenta, joka tehdään ensisijaisesti koneellisesti. Neutrofilien määrä vaihtelee iän ja etnisen taustan mukaan. Aikuisten viitearvot ovat $1,5\text{--}6,7 \times 10^9/\text{l}$. Neutropenia jaetaan lievään (neutrofilimäärä $1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{l}$), keskivaikeaan ($0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{l}$) ja vaikeaan ($<0,5 \times 10^9/\text{l}$) (2). Infektioriski suurenee merkittävästi, jos neutrofilimäärä on alle $0,5 \times 10^9/\text{l}$, ja riski on huomattava, jos määrä on alle $0,2 \times 10^9/\text{l}$. Infektioriski lisääntyy neutropenian syventyessä ja pidentyessä. Neutropenia

voi olla joko isoiloitunut (normaalit hemoglobiini- ja trombosyytti- arvot) tai osa laajempaa verenkuvan poikkeavuutta (kahden tai kolmen solulinjan sytopenia). Katsauksessa keskitytään pääasiassa aikuisten isoiloituneen neutropenian selvittelyyn.

Perustutkimukset

Neutropenia on yleinen, usein sattumalta todettava verenkuvan poikkeavuus. Sen taustalla voivat olla muun muassa veritauti, infektio, synnynnäinen syy, autoimmuunitauti tai lääkeaine (TAULUKKO 1). Etiologisten tutkimusten kiireellisyys määräytyy neutropenian aiheuttaman infektioriskin mukaan. Yleistilaltaan hyväkuntoisen potilaan lievän neutropenian selvittelyt voidaan useimmiten aloittaa perusterveydenhuollossa. Kuumeisen tai yleistilaltaan heikentyneen potilaan sekä äkillisen agranulosytoosin tutkimukset vaativat aina välitöntä arviota ja sairaalahoitoa. Neutrofilimäärän määrittämisen tulisi kuulua vaikean infektion perustutkimuksiin.

Potilaan haastattelun ja mahdollisten aiempien verikoetulosten perusteella pyritään selvittämään, onko neutropenia akuutti vai krooninen. Yli kolmen kuukauden kestoista neutropeniaa pidetään kroonisenä. Anamneesissa



TAULUKKO 1. Aikuisiässä todettavan neutropenian syitä.

Synnynnäiset syyt¹
Hyvänlaatuinen familiaalinen neutropenia
Etniseen taustaan liittyvä neutropenia
Jaksoittainen neutropenia
Hankinnaiset syyt
Lääkkeen aiheuttama neutropenia
Ks. TAULUKKO 2.
Infektioon liittyvä neutropenia
Virusinfektiot
Sytomegalovirus (CMV)
Epstein–Barrin virus (EBV)
Influenssavirus
Parvovirus B19
HI-virus
A-, B- ja C-hepatiittivirukset
Bakteeri-infektiot
Mykobakteeri
Riketsia
Syöpään liittyvä neutropenia
Myelodysplastinen oireyhtymä
LGL-leukemia
Akuutti leukemia
Myelooma
Lymfooma
Immunologinen neutropenia
Primaarinen
Sekundaarinen
Muihin autoimmuunisairauksiin liittyvä
Systeeminen lupus erythematosus (SLE)
Nivelreuma
Sjögrenin oireyhtymä
Lymfoproliferatiivisiin tauteihin liittyvä
Krooninen lymfaattinen leukemia
Infektion jälkeen ilmaantuva
Ravitsemus
B ₁₂ -vitamiinin tai folaatin puutos
Kuparin puutos

¹Aikuisiässä todettavat synnynnäiset syyt (pois luettuina neutropenia osana laajempia oireyhtymiä ja vaikea synnynnäinen neutropenia).

selvitetään edeltävät lääkitykset, mahdollisiin autoimmuunitauteihin liittyvät oireet, esimerkiksi niveltulehdukset ja ihottumat, sekä aiemmat ja ajankohtaiset infektiot. Neutropenia altistaa erityisesti suun haavaumille, ientulehduksille, selluliiteille, keuhkokuumeelle ja perianaalialueen infektiolle. Tieto sukulaisten

veriarvojen poikkeavuuksista ja infektioitaipumuksesta on tärkeä.

Kliinisessä tutkimuksessa arvioidaan potilaan yleistila, selvitetään palpoimalla imusolmukkeiden ja pernan koko sekä kiinnitetään huomioita autoimmuunitauteihin ja mahdollisiin infektiin viittaaviin löydöksiin. Neutropenapotilaan infektion ilmiäsu saattaa olla poikkeava. Esimerkiksi ihoinfektioon liittyvää punoitusta ei välttämättä ole havaittavissa tai märkäpesäkkeitä ei muodostu. Kuume voi olla vakavan infektion ainoa oire.

Neutropenian tärkeimpiä laboratoriotutkimuksia ovat täydellinen verenkuva sekä CRP-pitoisuuden mittaaminen. Täydellisestä verenkuvasta etsitään merkkejä muista veritaudeista. Esimerkiksi blastien toteaminen saattaa viitata akuuttiin leukemiaan tai myelodysplastiseen oireyhtymään (MDS). CRP-pitoisuuden mittaaminen auttaa mahdollisen infektion vakavuuden arvioinnissa.

Epäselvissä tilanteissa jatkoselvittelyihin kuuluvat mahdollisten infektioiden (muun muassa Epstein–Barrin ja HI-virukset), autoimmuunitautien (muun muassa tumavasta-aineet, reumatekijä) tai immuunipuutosten (muun muassa immunoglobuliinit) osuuden selvittäminen. Kuvantamistutkimuksien, kuten sydän-keuhkokuvan tai vatsan kaikukuvauksen avulla etsitään mahdollisia imusolmukesuurentumia tai splenomegaliaa.

Neutrofiilejä tunnistavien vasta-aineiden tutkimus on tarpeetonta, sillä niitä todetaan usein myös terveillä aikuisilla ja tutkimus on altis virhelähteille (3). Neutropenian selvittelyssä käytetään edelleen joskus prednisolonikoetta. Tutkittavalta määritetään neutrofiilit ennen suun kautta otettavaa prednisoloniannosta ja sen jälkeen. Mikäli neutrofilimäärä normalisoituu muutaman tunnin kuluessa glukokortikoidin ottamisen jälkeen, on neutropenian etiologiana pidetty lisääntynyttä neutrofiilien kiinnittymistä verisuonten seinämiin (niin sanottu marginalisaatio tai pseudoneutropenia). Tutkimus on kuitenkin epätarkka, sillä se ei varmista neutropenian perimmäistä etiologiaa, korvaa asianmukaisia diagnostisia selvityksiä eikä arvioi luotettavasti neutropeniaan liittyvää infektioriskiä.

Lääke yleinen neutropenian syy

Yksi tavallisimmista aikuisten neutropeniaa aiheuttavista syistä on lääkehoito (**TAULUKKO 1** ja **2**) (3). Lääkkeeseen liittyvä neutropenia on usein isoletunut. Poikkeuksen muodostavat solunsalpaajat, jotka vaikutusmekanisminsa vuoksi odotetusti aiheuttavat neutropenian lisäksi annosriippuvaisen anemian sekä trombositopenian. Lievä annosriippuvainen neutropenia on syytä erottaa mahdollisesti henkeä uhkaavasta agranulosytoosista. Yleisimmin vaikea akuutti agranulosytoosi on juuri lääkeaineen aiheuttama.

Vain harvassa tutkimuksessa on arvioitu vakavan neutropenian yleisyyttä suhteutettuna lääkkeen käytön yleisyyteen. Yleisimpiä vakavan neutropenian aiheuttajia (suurin kerroin-suhde) ovat klotsapiini, metamiisoli (metamit-soli- ja pitofenoniyhdistelmävalmiste Litalginissa®), tyreostaatit, salatsosulfapyridiini, sulfa-trimetopriimi, beetalaktaamimikrobilääkkeet sekä nykyisin vähemmän käytetty tiklopidiini (verihituleiden estäjä) (3–5). Tyypillisimmin neutropenia ilmaantuu ensimmäisten hoito- viikkojen tai -kuukausien aikana. Potilaita, jotka käyttävät neutropeniaa yleisesti aiheuttavia lääkkeitä, on syytä informoida neutropeenisen infektion riskeistä ja oireista. Lääkkeen aloittamista uudelleen agranulosytoosin jälkeen pidetään useimmiten vasta-aiheisena.

Klotsapiini. Hoitoresistentin psykoosin hoitoon tarkoitettu klotsapiini kehitettiin 1950-luvulla, ja se tuli käyttöön Euroopassa 1970-luvulla. Suomessa havaittiin vakavia verenkuva muutoksia 18 klotsapiinin käyttäjällä, ja heistä kahdeksan menehtyi agranulosytoosiin (6). Havainnon seurauksena lääke vedettiin pois markkinoilta muutamiksi vuosiksi, mutta se palasi kliniseen käyttöön tarkkoine seurantaohjeineen. Neutropeniaa aiheuttavaa mekanismia ei tunneta, mutta todennäköisesti vaikutus välittyy useamman eri tekijän kautta. Neutropenian aiheuttajaksi on epäilty muun muassa toksisia aineenvaihduntatuotteita sekä immunologisia ja geneettisiä tekijöitä (7–9). Klotsapiini aiheuttaa 3 %:lle potilaita vakaana pysyvän neutropenian (clozapine induced neutropenia, neutrofiilimäärä enintään

TAULUKKO 2. Agranulosytoosia ja neutropeniaa aiheuttavia lääkkeitä.

	Lääkeaine
Mikrobilääkkeet	Puolisynnteettiset penisilliinit Kefalosporiinit Vankomysiini Sulfa-trimetopriimi Dapsoni Kloramfenikoli
Malarialääkkeet	Klorokiini Kiniini
Tulehduslääkkeet	Ibuprofeeni Diklofenaakki Salatsosulfapyridiini Kulta
Tyreostaatit	Karbimatsoli Propyyliotiurasiili
Psykykenlääkkeet	Klotsapiini Klooripromatsiini Trisykliset masennuslääkkeet
Sydän- ja verisuonitautilääkkeet	Flekainidi ACE:n estäjät Digoksiini Tiklopidiini
Diureetit	Tiatsidit Furosemiidi Spironolaktoni
Epilepsialääkkeet	Karbamatsepiini Fenytoiini Valproiinihappo
Muut	Deferiproni Rituximabi

$1,5 \times 10^9/l$) ja noin 0,8 %:lle agranulosytoosin (clozapine induced agranulocytosis). Riski on suurimmillaan 4–20 viikkoa lääkkeen aloittamisesta, ja yli puolet tapauksista ilmenee 18 viikon kuluessa. Ensimmäisen vuoden jälkeen neutropeniariski on noin 0,13 % (10). Agranulosytoosin ilmaantuessa klotsapiinilääkitys lopetetaan. Valkosolukasvutekijä nopeuttaa neutropenian korjaantumista muutamalla vuorokaudella (11).

Klotsapiinin käytön ohjeistukset ja rajoitukset vaihtelevat maittain. Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n vuonna 2015 julkaisemissa ohjeissa oli kaksi merkittävää muutosta. Klotsapiinin käytön edellytyksenä olevan neutrofiilimäärän alarajaksi päätettiin

$1,0 \times 10^9/l$. Lisäksi lääkkeen uudelleen aloittamista neutropenian jälkeen ei pidetä enää vasta-aiheisena (12). Suomessa suositellaan edelleen klotsapiinin lopettamista, jos leukosyyttimäärä pienenee alle arvon $3,0 \times 10^9/l$ tai neutrofiilimäärä alle arvon $1,5 \times 10^9/l$.

Klotsapiinin valmisteyhteenvedon mukaan lääkkeen aloitus on edelleen vasta-aiheinen agranulosytoosin jälkeen. Suomeksi on keskusteltu klotsapiinin uudelleen aloittamisesta (13–15). Neutropenian ilmaantuessa tulisi-kin perusteellisesti arvioida myös muut siihen myötävaikuttavat asiat, kuten virusinfektiot ja lääkeaineiden yhteisvaikutukset, sekä harkita uudelleen aloittamista psykiatrisen sairauden hoitotarpeen perusteella.

Metamitsoli. Fimean haittavaikutustietokannan mukaan vuonna 2013 metamitsolinatrium- ja pitofenoniyhdistelmävalmisteen käyttöön liittyi 52 agranulosytoositapausta, joista viidessä potilas joko kuoli haittaan tai haitta oli yksi kuolemaan johtaneista tekijöistä. Lisäksi muita valkosoluhaittoja raportoitiin 19 potilaalla, joista kahden kuolemaan neutropeninen infektio johti (16). Hoitoon liittyvän neutropeniariskin vuoksi metamitsoli asetettiin Ruotsissa myyntikieltoon vuonna 1999. Lääkkeen käytön tulisi aina perustua erityisen tarkkaan arvioon.

Rituksimabi. Monoklonaalisen CD20-vasta-aineen rituksimabin aiheuttama neutropenia poikkeaa ilmiänsuhtaan muiden lääkkeiden aiheuttamasta. Se ilmaantuu tyypillisesti viipeellä useita viikkoja rituksimabin lopettamisesta. Etiologia on avoin, mutta muun muassa CD20-vasta-ainehoidon jälkeisen lymfosyyttien regeneraation ja lymfosyyttialopulaatioiden välisen epäsuhdan on arveltu olevan mahdollinen etiologinen tekijä (katso ”veritautiin liittyvä neutropenia”) (17).

Infektiot tavanomainen aiheuttaja

Lähes kaikki virusinfektiot voivat aiheuttaa neutropeniaa, useimmiten kuitenkin lievää (neutrofiilimäärä yli $1,0 \times 10^9$). Tyypillisimpiä neutropenian aiheuttajia ovat Epstein–Barrin virus (EBV), sytomegalovirus (CMV), influenssa- ja hepatiittivirukset sekä parvovirus

B19. Neutropenia voi ilmaantua niin infektion aikana kuin sen jälkeenkin. Varsinkin EBV- ja HIV-infektioon voi liittyä pidentyneitä neutropenioita (3).

Bakteeri-infektiot aiheuttavat tyypillisesti neutrofiliaa. Vaikka neutrofiilien kulutus lisääntyy vaikeiden infektioiden yhteydessä, kykenee luuydin kompensoimaan kulutusta neutrofiilien tuotantoa lisäämällä. Mikäli luuytimen toiminta on heikentynyt, kuten syöpähoitoja saavilla potilailla, vanhuksilla tai alkoholisteilla, saattaa vaikea infektio kuitenkin johtaa neutropeniaan (3,18). Ensimmäisessä neutropeniaa on kuitenkin pohdittava etiologisena tekijänä, eikä infektioon liittyvänä sekundaarisena muutoksena. Tietty harvinaiset infektiot, kuten bruselloosi sekä riketsia- ja mykobakteeri-infektiot, voivat aiheuttaa neutropeniaa.

Veritautiin liittyvä neutropenia

Luuydintä infiltroivaan veritautiin, esimerkiksi akuuttiin tai krooniseen leukemiaan, lymfoomaan, myeloomaan tai MDS:ään, liittyvä neutropenia on harvoin isoletoitunut, ja useimmiten veritauti aiheuttaa muutoksia kaikissa solulinjoissa. Neutropenia saattaa kuitenkin joskus olla ensimmäinen merkki veritaudista esimerkiksi MDS:n tai aplastisen anemian yhteydessä. Ennen luuydinnäytteiden tutkimista on syytä sulkea pois B_{12} -vitamiinin ja folaatin puutos verikokein.

LGL-leukemia eli suurten granulaaristen lymfosyyttien leukemia on krooninen veritauti, jonka keskeisiä löydöksiä ovat neutropenia ja lymfosytoosi. Useat potilaat sairastavat nivelreumaa, ja LGL-leukemian mahdollisuus tulee pitää mielessä arvioitaessa reumaattikon neutropenian syitä. Tautisolukko koostuu klonaalisisista suurista kypsistä T-soluista tai luonnollisista tappajasoluista (NK-solut). Veren sivelyvalmistuksessa voidaan havaita taudille tyypillisiä LGL-soluja. Diagnostisena rajana on pidetty suurempaa määrää kuin $0,5 \times 10^9/l$ yli kuuden kuukauden ajan. Virtausmittauksissa todetaan joko kypsien sytotoksisten T-solujen tai NK-solujen lisääntymistä. T-soluisissa taudissa voidaan havaita klonalisuuteen viittaava T-solureseptorin uudelleenjärjestymä (19,20).

Synnynnäinen neutropenia

Nuorena todettu neutropenia saattaa viitata synnynnäiseen tilaan. Neutropenia voi olla isoloitunut tai esiintyä osana lukuisia synnynnäisiä oireyhtymiä, muun muassa Fanconin anemian, rusto-hiushypoplasian, Shwachmanin oireyhtymän sekä synnynnäisen dyskeratoosin yhteydessä (3). Pienen neutrofiilimäärän lisäksi osaan synnynnäisistä taudeista liittyy myös muiden elinten, kuten sydämen, haiman ja keskushermoston, toiminnanhäiriöitä sekä lisääntynyt alttius akuutin leukemian kehittymiseen. Monet näistä geneettisistä sairauksista diagnosoidaan lapsuudessa. Synnynnäiset *GATA2*-mutaatiot on hyvä muistaa aikuisten neutropenian selvittelyissä. Tyypillisesti verenkuvassa todetaan neutropenian lisäksi monosytopenia, ja potilailla saattaa olla atyyppisten mykobakteerien aiheuttamia infektioita.

Vaikea synnynnäinen neutropenia (severe congenital neutropenia, SCN) johtaa syvään neutropeniaan. Potilailla on vaikeita infektioita, ja diagnoosi tehdään jo lapsuudessa. SCN:n geneettinen tausta on moninainen, mutta *ELANE*-mutaatiot ovat sen yleisimpiä aiheuttajia. Tilaan liittyy suurentunut akuutin myelooisen leukemian riski, ja sitä hoidetaan filgrastiimilla (21).

Hyvänlaatuinen etniseen taustaan liittyvä neutropenia johtuu *DARC*-geenin (Duffy antigen receptor complex) polymorfismista (22). Se on tyypillinen afrikkalaisperäisissä ja tietyissä Lähi-idän väestöryhmissä. Tavanomaisesti neutropenia on lievä ja neutrofiilimäärä $0,8\text{--}1,2 \times 10^9/l$. Tilaan ei liity infektioitaipumusta, ja se on lievänä yleinen. Hyvänlaatuinen familiaalinen neutropenia on myös perinnöllinen, mutta se on riippumaton etnisestä taustasta ja syyt ovat todennäköisesti heterogeeniset.

Jaksoittainen neutropenia johtuu myös *ELANE*-geenin mutaatioista. Neutropeniajaksoit toistuvat 2–5 viikon välein. Neutropenian kesto vaihtelee mutta on potilaskohtaisesti aina sama. Epäilyn herättyä neutrofiilimäärää seurataan 1–2 kertaa viikossa 4–6 viikon ajan, ja diagnoosin varmentamiseksi *ELANE*-geeni sekvensoidaan. Koska neutropeniaan liittyy harvoin infektioita, tehdään diagnoosi usein

Ydinasiat

- » Neutropenia on yleinen verenkuvan poikkeavuus.
- » Neutropenian saattaa aiheuttaa muun muassa lääke, infektio, synnynnäinen syy, veritauti tai autoimmuunitauti.
- » Etiologisten tutkimusten kiireellisyys määräytyy neutropenian syvyyden ja sen aiheuttaman infektioriskin mukaan.

vasta aikuisiässä. Jaksoittainen neutropenia on sangen harvinainen (21).

Immunologinen neutropenia

Immunologisissa neutropenioissa elimistö muodostaa vasta-aineita neutrofilejä kohtaan. Primaarinen autoimmuunineutropenia on harvinainen tila, jossa kehittyy vasta-aineita tyypillisimmin solukalvon glykoproteiineja FcγIIIb, CD11a, CD11b ja CD177 vastaan. Se ilmaantuu tyypillisesti lapsuudessa ja on itsestään rajoittuva (23). Aikuisten immunologiset neutropeniat ovat lähes poikkeuksetta sekundaarisia, muista autoimmuunitaudeista, lymfoproliferatiivisista sairauksista tai virusinfektioista johtuvia.

Autoimmuunitaudeissa saattaa kehittyä autovasta-aineita myös neutrofiilien pinta-antigeneja kohtaan. Autoimmuunitauteihin liittyvä neutropenia on useimmiten lievä tai keskivaikea. Tyypillisesti neutropenia liittyy systeemiseen lupus erythematosukseen (SLE) ja nivelreumaan (24). Hoito kohdistuu etiologisen autoimmuunitaudin hoitoon. Eritoten SLE:n yhteydessä neutropenia liittyy taudin aktiivisuuteen. Tarvittaessa neutropeniaa voidaan hoitaa glukokortikoidilla tai suonensisäisin immunoglobuliini-infuusioin, mutta neutropenian lievyyden vuoksi nämä ovat harvoin tarpeen.

Nivelreumaa sairastavilla henkilöillä esiintyy harvinaisena Feltyn oireyhtymää. Se on tila, jossa nivelreumaan liittyvät splenomegalia ja neutropenia. Feltyn oireyhtymää sairastavil-

la potilailla todetaan LGL-leukemian tapaan usein somaattisia *STAT3*-mutaatioita ja *STAT3*-proteiinin aktivaatiota. Siksi lienee todennäköistä, että Feltyn oireyhtymä ja LGL-leukemia ovat saman tautiryhmän jatkumoa (25).

Krooninen idiopaattinen neutropenia

Mikäli kattavissa selvityksissä ei ole ilmennyt osoitettavaa syytä neutropenialle, pidetään tilaa kroonisena idiopaattisena neutropeniana. Sen etiologia on avoin, ja se koostunee useista – vielä huonosti tunnetuista – entiteeteistä. Hoidon tarpeen määrittävät infektiot, ja toistuvien infektioiden estämiseen on syytä käyttää profylaktista filgrastiimia. Kroonisissa neutropenioissa muutoin tavanomaisesti toimiva immuunipuolustusjärjestelmä kykenee kuitenkin ilmeisesti kompensoimaan vähentynyttä neutrofiilimäärää, eikä niihin yleensä liity vaikeita infektiota. Kroonisen idiopaattisen neutropenian hoito onkin usein tarpeetonta (3).

Hoito

Mikäli neutropenia arvioidaan ohimeneväksi eikä infektio-oireita ole, voidaan potilasta seurata usein hoidotta. Filgrastiimi (r-metHuG-CSF) on rekombinanttiproteiini, joka aiheuttaa toimintakykyisten neutrofiilien muodostumista ja niiden vapautumista luuytimestä. Tämä johtaa neutrofiilien lisääntymiseen veressä. Markkinoilla on sekä lyhyt- että pitkävaikutteista filgrastiimia (pegfilgrastiimi tai lipegfilgrastiimi).

Filgrastiimin tärkein käyttöaihe on solunsalpaajahoidon jälkeisen neutropenian lyhentäminen. Filgrastiimia suositellaan, mikäli solunsalpaajahoitoon liittyvän neutropeenisen infek-

tion riski on 20–40 % (26). Sitä voidaan käyttää myös vaikean neutropeenisen infektion sekä pahanlaatuisiin tauteihin liittyvien infektioiden tukihoitona. Filgrastiimin vaste on lääkeaineen aiheuttaman agranulosytoosin hoidossa usein vaillinaisen. Ensisijaisesti on syytä käyttää lyhytvaikutteista filgrastiimia, pitkävaikutteista voidaan käyttää solunsalpaajahoidon jälkeisen neutropenian estoon. Mikäli potilas on saanut edeltävän solunsalpaajahoidon jälkeen pitkävaikutteista filgrastiimia, on huomioitava, ettei lyhytvaikutteisesta filgrastiimista ole mahdollisen infektion ilmaantuessa lisähyötyä.

Filgrastiimi lisää neutrofiilien lisäksi niiden esiasteiden ilmaantumista vereen. Automaattiset verenkuvälaskurit tunnistavat nämä vaillinaisesti, ja neutrofiilimääritys saattaa epäonnistua. Tällaisessa tilanteessa filgrastiimihoidon jatkamisen tarvetta on syytä arvioida kokonaisvalkosolumäärän ja tarvittaessa mikroskoopilla suoritettua erittelylaskennan avulla.

Lopuksi

Neutropenian etiologisten selvitysten kiireellisyys määräytyy potilaan yleistilan ja neutropenian keston perusteella. Yleisimmät neutropenian syyt ovat infektiot ja lääkkeet. Kroonisen neutropenian taustalla voi olla autoimmuunitauti, immuunipuutostauti, synnynäinen syy tai veritauti. On hyvä muistaa, ettei normaali valkosolumäärä sulje neutropenian pois. Lääkkeiden mahdollisia haittavaikutuksia arvioitaessa on tärkeää seurata myös neutrofiilimäärää. Erityisesti toistuvien infektioiden ja akuutin vaikeaoireisen infektion yhteydessä neutrofiilimäärän mittaaminen kuuluu ensilinjan perustutkimuksiin. ■

SUMMARY

Evaluation of neutropenia

Isolated neutropenia is a common clinical problem. Acute neutropenia can be a consequence of infection or exposure to certain drugs. An autoimmune disease, a hematologic malignancy, or a congenital cause may lead to chronic neutropenia. The evaluation of neutropenia is guided by the duration of the neutropenia and the clinical status of the patient. Treatment of an acutely ill patient is a medical emergency whereas the evaluation of mild neutropenia can be carried out in outpatient setting.

KIRJALLISUUTTA

1. Siitonen T, Koistinen P. Verisolujen tuotanto ja sen säätely. Kirjassa: Porkka K, Lassila R, Remes K, ym, toim. Veritaudit. 4. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015, s. 24–5.
2. Elonen E. Neutropenian monenlaiset taustat. Suom Lääkäril 2016;71:310–4.
3. Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. Blood 2014;124:1251–8.
4. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, ym. Population-based drug-induced agranulocytosis. Arch Intern Med 2005;165:869–74.
5. van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, ym. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. Arch Intern Med 1999;159:369–74.
6. Idanpaan-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, ym. Letter: clozapine and agranulocytosis. Lancet 1975;2:611.
7. Pereira A, Dean B. Clozapine bioactivation induces dose-dependent, drug-specific toxicity of human bone marrow stromal cells: a potential in vitro system for the study of agranulocytosis. Biochem Pharmacol 2006;72:783–93.
8. Regen F, Herzog I, Hahn E, ym. Clozapine-induced agranulocytosis: evidence for an immune-mediated mechanism from a patient-specific in-vitro approach. Toxicol Appl Pharmacol 2017;316:10–6.
9. de With SAJ, Pulit SL, Staal WG, ym. More than 25 years of genetic studies of clozapine-induced agranulocytosis. Pharmacogenomics J 2017;17:304–11.
10. Wicinski M, Weclewicz MM. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. Curr Opin Hematol 2018;25:22–8.
11. Lally J, Malik S, Whiskey E, ym. Clozapine-associated agranulocytosis treatment with granulocyte colony-stimulating factor/granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a systematic review. J Clin Psychopharmacol 2017;37:441–6.
12. Sultan RS, Olsson M, Correll CU, ym. Evaluating the effect of the changes in FDA guidelines for clozapine monitoring. J Clin Psychiatry 2017;78:e933–9.
13. Huttunen M. Psykykläkkeiden käytön sudenkuopat. Duodecim 2015;131:1651–7.
14. Salokangas R. Voiko klotsapiinin aloittaa uudelleen? Duodecim 2015;131:2399.
15. Huttunen M. Vastine edelliseen. Duodecim 2015;131:2399.
16. Nurminen ML, Kalliokoski A. Litalginin käyttöä tulisi harkita tarkkaan. Sicl 11.4.2016.
17. Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. Medicine (Baltimore) 2010;89:308–18.
18. Christensen RD, Rothstein G. Exhaustion of mature marrow neutrophils in neonates with sepsis. J Pediatr 1980;96:316–8.
19. Savola P, Rajala HL, Mustjoki S. LGL-leukemia ja autoimmunitteetti – autoimmuunisairauden ja syövän rajapinta hämärtyy. Duodecim 2016;132:1328–35.
20. Lamy T, Loughran TP. How I treat LGL leukemia. Blood 2011;117:2764–74.
21. Berliner N. Lessons from congenital neutropenia: 50 years of progress in understanding myelopoiesis. Blood 2008;111:5427–32.
22. Reich D, Nalls MA, Kao WH, ym. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. PLoS Genet 2009;5:e1000360.
23. Bruin MC, von dem Borne AE, Tamminga RY, ym. Neutrophil antibody specificity in different types of childhood autoimmune neutropenia. Blood 1999;94:1797–802.
24. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. Semin Hematol 2002;39:121–7.
25. Savola P, Bruck O, Olson T, ym. Somatic STAT3 mutations in the Felty syndrome: an implication for a common pathogenesis with large granular lymphocyte leukemia. Haematologica. Haematologica 2018;103:304–12.
26. Anttila VJ, Sinisalo M. Neutropenian hoito. Kirjassa: Mäkitjärvi M, Harjola VP, Päivä H, ym., toim. Akuuttihoito-opas. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016, s. 521–3.

MIKA KONTRO, LT, sisätautien ja kliinisen

hematologian erikoislääkäri

HYKS Syöpäkeskus, hematologian linja, Helsinki
Hematologian tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto

MINNA LEHTO, sisätautien ja kliinisen hematologian

erikoislääkäri

HYKS Syöpäkeskus, hematologian linja, Helsinki

SIDONNAISUUDET

Mika Kontro: Luento-/asiantuntijapalkkio (AbbVie, Amgen, Celgene, Genzyme, Janssen-Cilag, MSD, Roche, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Gilead, GSK)

Minna Lehto: Luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Takeda)